

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DG

001587654

WPI Acc No: 1976-22051X/197612

**Prepns. for preventing sunburn - contg local anaesthetics in
sub-anaesthetic doses**

Patent Assignee: RHEINLANDER A (RHEI-I)

Number of Countries: 002 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
NL 7411764	A	19760308				197612 B
DE 2507417	A	19760318				197613

Priority Applications (No Type Date): NL 7411764 A 19740904

Abstract (Basic): NL 7411764 A

Prepns. for preventing sunburn contain a local anaesthetic in a concn. below that at which it exhibits anaesthetic action. The prepns. can be applied during or after exposure to the sun, before the onset of erythema; the local anaesthetics, which need not be of the type normally used topically, are used at doses far below the toxic dose. The local anaesthetic is suitably the site, falicaine, pramoxine, procaine or its salts, diperodone hydrochloride, lidocaine, dibucamine hydrochloride, fenocaine hydrochloride or acoine. The concn. is pref. 10-50% of the dose normally used for anaesthetic purposes. The prepns. are pref. formulated as ointments, emulsions or oil-based solns.

Title Terms: PREVENT; SUNBURN; CONTAIN; LOCAL; ANAESTHETIC; SUB;
ANAESTHETIC; DOSE

Derwent Class: D21

International Patent Class (Additional): A61K-007/42

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): D08-B09; D09-E

Requested Patent: DE2507417A1

Title: ;

Abstracted Patent: DE2507417 ;

Publication Date: 1976-03-18 ;

Inventor(s): RHEINLAENDER ALFRED PAUL DR ME ;

Applicant(s): RHEINLAENDER ALFRED PAUL DR ME ;

Application Number: DE19752507417 19750221 ;

Priority Number(s): NL19740011764 19740904 ;

IPC Classification: A61K7/42 ;

Equivalents: NL7411764

ABSTRACT:

OC

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 7/42

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 25 07 417 A1

⑪

Offenlegungsschrift 25 07 417

⑫

Aktenzeichen: P 25 07 417.3

⑬

Anmeldetag: 21. 2. 75

⑭

Offenlegungstag: 18. 3. 76

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

4. 9. 74 Niederlande 7411764

⑤④

Bezeichnung:

Mittel zur Verhinderung von Sonnenbrand und Verfahren zu dessen Herstellung

⑦①

Anmelder:

Rheinländer, Alfred Paul, Dr.med., 5000 Köln

⑦②

Erfinder:

gleich Anmelder

DI 25 07 417 A1

2507417

Patentanwälte
ZELLENTIN
67 Ludwigshafen/Rh.
Rubensstraße 30

Dr.med.
Alfred Rheinländer
5000 K ö l n 1
Hohenstaufenring 63

ark 1876
17.Februar 1975
y/m

Mittel zur Verhinderung von
Sonnenbrand, und Verfahren
zu dessen Herstellung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Verhinderung von Sonnenbrand und ein Verfahren zu dessen Herstellung.

Es sind verschiedene Mittel bekannt, die dazu bestimmt sind Sonnenbrand zu verhüten oder zu vermindern und die auf die Haut aufgetragen werden bevor oder während die Haut,absichtlich oder unabsichtlich, der Sonnenwirkung ausgesetzt wird.

Des weiteren sind Arzneimittel bekannt, die dazu dienen, bereits aufgetretene Symptome des Sonnenbrandes soweit wie möglich zu lindern.

Die erstgenannten Mittel üben ihre Wirkung hauptsächlich durch Ausfilterung der wirksamen Strahlung aus, während die letztgenannten nicht mehr bewirken können, als die Folgen einer übermäßigen Sonnenbestrahlung soweit wie möglich zu mildern.

...2

609812/0955

Es wurde jetzt ein Mittel völlig neuer Art gefunden, welches auf die Haut aufgetragen, während oder eine gewisse Zeit nachdem diese der Sonnenbestrahlung ausgesetzt war, Schutz gegen Sonnenbrand bewirkt.

Erfindungsgemäß besteht das Mittel zur Verhinderung von Sonnenbrand aus einem Lokalanästhetikum als Wirkstoff, in einer Konzentration, die unterhalb des Schwellenwertes liegt, bei dem eine betäubende Wirkung auf die Haut eintritt, und einer flüssigen oder pastösen Trägersubstanz.

Das Anästhetikum ist zweckmäßig im Mittel in einer Menge von 10-50%, vorzugsweise 10-20% der für lokalanästhesierende Wirkung notwendigen enthalten.

Als Wirkstoff können vorzugsweise Procain, Lidocain oder deren Salze eingesetzt sein. Die bevorzugte Menge beträgt hierbei für Procain 0,5 Gew.% und für Lidocain 0,25 Gew.%.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung des Mittels zur Verhütung von Sonnenbrand besteht erfindungsgemäß darin, daß man ein Lokalanästhetikum mit einer flüssigen oder pastösen Trägersubstanz in einem solchen Verhältnis mischt, daß keine die Haut betäubende Wirkung eintritt.

Zweckmäßig wird das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von 10-50Gew.%, vorzugsweise 10-20Gew.% der für Lokalanästhetika üblichen Konzentration zugesetzt.

Nach der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden

Procain, Lidocain oder deren Salze zugemischt.

Die Anwendung des Mittels kann, wie erwähnt, während oder nach der Bestrahlung erfolgen, waraus erkennbar ist, daß die Wirkung nicht auf dem Ausfiltern bestimmter Strahlen beruht.

Dadurch daß das Mittel auch nach der Bestrahlung angewandt werden kann, ist die Möglichkeit gegeben, die therapeutische Wirkung der Sonnenstrahlen vollständig auszunutzen, das heißt ohne eine Schutzcreme oder dgl. auf die Haut aufzutragen, die ja auch die therapeutisch wirksame Strahlung absorbiert, und erst einige Zeit danach das Mittel zur Verhütung von Sonnenbrand aufzutragen. Mit dem Auftragen kann sogar bis zu einigen Stunden nach erfolgter Bestrahlung gewartet werden und zwar bis zum Auftreten der als Erythem bekannten Rötung der Haut, wobei jedoch das Auftreten von Verbrennungserscheinungen, wie Blasenbildung und Schmerzen verhindert werden kann.

Die ultravioletten Strahlen dringen höchstens 0,5 mm in die Hautoberfläche ein und der evtl. entstehende Sonnenbrand breitet sich geometrisch genau auf der bestrahlten Hautfläche aus. Vom Bestrahlungsanfang bis zum ersten Auftreten eines Sonnenbrandes vergehen etwa 6 bis 8 Stunden, woraus zu schließen ist, daß die ultravioletten Strahlen bei der Bestrahlung in irgendeiner Form verändert und gespeichert werden und im Laufe der folgenden Stunden ihre Wirkung auf die Hautschicht ausüben (Vitaminbildung, Ödem und Symptome einer Entzündung, Schwellung, Rötung und Schmerz). Das besondere der Erfindung besteht darin, daß man mit dem vorgeschlagenen Mittel zu einem gewünschten Zeitpunkt vor, während

oder nach der Bestrahlung die gespeicherte Strahlenenergie löschen kann, indem man es auf die Haut aufträgt. Diese Wirkung ist nicht zu verwechseln mit derjenigen von Sonnenbrand-Heilmitteln, die man nach aufgetretenem Sonnenbrand anwendet. Auch diese können Betäubungsmittel enthalten, aber natürlich in viel höherer Dosis, um den Schmerz zu stillen. Überraschend hat sich gezeigt, daß selbst Lokalanästhetika die sonst keinerlei hautbetäubende Wirkung haben, sondern nur als sogenannte Leitungsanästhetika durch Injektion in dem zu betäubenden Körperteil wirksam werden, auf bestrahlter Haut - in hoher Verdünnung - in der oben beschriebenen Weise wirken und daher ohne Nebenwirkungen den Sonnenbrand verhüten können, z.B. Procain.

Es ist anzunehmen, daß die Lokalanästhetika je nach Konzentration eine selektive Wirkung auf die Oberhaut ausüben, wie etwa Betäubung des Tast- und Berührungssinnes der Haut, bei höherer Konzentration dann des Sinnes für Wärme und Kälte usw. Hierzu gehört auch die Dämpfung der Strahlenenergie nach Sonnenbestrahlung. Die Dosierung der Anästhetika als Sonnenbrandschutzmittel liegt bei etwa 10-50%, vorzugsweise 10-20% der üblichen in der Medizin gebräuchlichen Dosis, so daß jede unerwünschte Nebenwirkung dieser Lokalanästhetika vermieden werden kann. Ein wirksames Sonnenbrandmittel kann beispielsweise 0,1-0,5% Procain oder 0,25 Gew.% Lidocain enthalten, würde aber auch in Verdünnung auf bis zu ca. 0,1 der medizinischen Dosis noch wirksam sein.

Das Mittel wurde im Laufe von 3 Jahren ausgiebig und mit den

...5

609812/0955

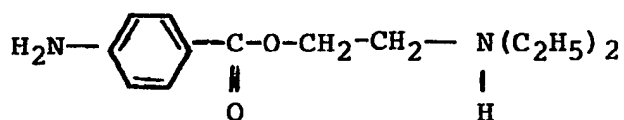
verschiedensten Wirkstoffen bei Sonnenbrand und Schäden durch ultraviolette Bestrahlung erprobt. Unerwünschter Sonnenbrand konnte stets verhindert werden.

Erfindungsgemäß kann jede Verbindung mit lokalanästhetischer Wirkung verwendet werden, die in den niedrigen Konzentrationen nicht toxisch ist.

Das bedeutet, daß viel mehr Wirkstoffe verwendet werden können, als nur als Lokalanästhetika verwendungsfähige Verbindungen, denn unter den zahlreichen Stoffen, von denen bekannt ist, daß sie eine lokalanästhetische Wirkung haben, ist nur eine geringe Anzahl als Lokalanästhetikum brauchbar, während eine große Anzahl zu toxisch ist. Bei den erfindungsgemäß verwendeten viel geringeren Konzentrationen wird die Toxizitätsschwelle bei viel weniger Verbindungen überschritten, sodaß für solche Mittel eine viel größere Zahl von Verbindungen verwendbar ist. Hierbei ist die chemische Zusammensetzung der gewählten Verbindung nicht von Bedeutung; außer dem bereits genannten Procain, Lidocain und deren Salzen können Verbindungen mit lokalanästhetischer Wirkung der verschiedensten Strukturen angewandt werden.

Geeignet sind vor allem alle gebräuchlichen stickstoffhaltigen Lokalanästhetika gemäß folgendem Schema:

Aromatischer Rest — Zwischenkette — Amino-Gruppe
(lipophil) (hydrophil)



(Procain)

609812/0955

...6

Hierbei kann sowohl der aromatische Rest wie die aliphatische Zwischenkette, sowie die Aminogruppe in der mannigfachsten Form substituiert werden.

Von den zahlreichen bekannten Anästhetika hat nur ein geringer Teil in der Medizin Anwendung gefunden.

Die wichtigsten Präparate sind die der Procain- und Lidocainreihe. Aber auch andere Lokalanästhetika, z.B. Acoïn, Diocain, Holocain, sind als Sonnenbrandschutzmittel geeignet.

Bei der medizinischen Anwendung hat jedes Lokalanästhetikum seine eigene therapeutische Breite zwischen optimaler Wirkung und Schädlichkeit. Wegen der großen Anzahl der hergestellten Präparate wird in folgendem nur ein Teil aufgeführt, wobei aber diese Aufstellung nicht erschöpfend ist:

Alkohole:	z.B. Thesit
Aminoketone:	Falicain
Aminoalkyläther:	Tronothane
Carbonsäureester:	Novocain
Carbaminosäureester:	Diothane
Carbonsäureamide:	Xylocain, Nupercain
Amidine:	Holocain
Guanidine:	Acoïn

Als weitere geeignete Lokalanästhetika von therapeutischer Bedeutung seien genannt:

Orthoform, Nirvanin, Procain, bzw. Novocain, und seine mannigfachen Derivate:

Bencaïn, Amylocain, Amydricain, Meprylcain, Isobucain,
Hexylcain, Piperocain, Propanocain.

Unter den Derivaten ^{der} Lidocainreihe finden sich:

Lidocain, Gravocain, Pyrrocain, Trimecain, Butanilicain,
Tolycain, Mepivacain, Bupevacain, Octacain I, Octacain II,
Prilocain.

Nicht alle diese Präparate sind Haut- bzw. Schleimhutanästhetika, sondern entfalten teilweise ihre Wirkung erst im Körper nach Injektionen, wie beispielsweise das Procain und eine Reihe verwandter Verbindungen. Es wurde gefunden, daß dennoch auch diese Mittel den Sonnenbrand verhüten, wenn sie auf die Haut aufgetragen werden.

Die übliche Dosis der obengenannten Mittel schwankt bei Verwendung als Lokalanästhetikum zwischen 0,5 und 10 Gew.%. Die erfindungsgemäße Dosierung ist 2 bis 10 mal, vorzugsweise 5 bis 10 mal niedriger, also ca. 0,05 - 2%, so daß unerwünschte Nebenwirkungen auf jeden Fall ausgeschlossen sind.

Die geringe Menge des Lokalanästhetikums ermöglicht auch bei Dauergebrauch die Bekämpfung des Sonnenbrandes ohne unangenehme Nebenwirkungen.

Zur Verdeutlichung des Verfahrens~~mögen~~ folgende Beispiele dienen:

Beispiel 1:

0,5 g Procain hydrochlor. werden mit 99,5 g einer Salbe gemischt, die in den internationalen Arzneibüchern als Unguentum leniens in zahlreichen Abwandlungen bekannt ist.

So lautet z.B. die holländische Vorschrift für diese Grundsalbe:

Weißes Wachs	4,0 g
Walrat	10,0 g
Mandelöl	56,0 g
Wasser	30,0 g.

Die deutsche Vorschrift lautet entsprechend:

Weißes Wachs	7,0 g
Walrat	8,0 g
Mandelöl	60,0 g
Wasser	25,0 g.

Anstelle einer Salbengrundlage kann man in gleicher Weise jede kosmetische Creme, Emulsion (sowohl vom Öl-Wasser oder auch vom Wasser-Öl-Typ) verwenden.

Beispiel 2:

0,25 g Lidocain hydrochlor. werden mit 99,75 g der im Beispiel 1 genannten Grundsalbe gemischt.

Beispiel 3:

0,5 g Procain-Base werden in 99,95 g Olivenöl unter leichtem Erwärmen gelöst.

Beispiel 4:

2 g Lidocain-Base werden in 98 g Sesamöl gelöst.

In gleicher Weise können andere Lokalanästhetika der obengenannten Klassen in einer unerschwelligen, nicht hautbetäubenden Konzentration in beliebigen Creme-Basen oder

2507417

- 9 -

Emulsionen emulgiert, bzw. deren öllösliche Ester in geeigneten Ölen gelöst werden.

000012/0055

2507417

Patentanwälte
ZELLENTIN
67 Ludwigshafen/Rh.
Rubensstraße 30

-10 -

Dr.med.
Alfred Rheinländer
5000 K ö l n 1
Hohenstaufenring 63

ark 1876
17. Februar 1975
y/m

Patentansprüche

- ① Mittel zur Verhinderung von Sonnenbrand, bestehend aus einem Lokalanästhetikum als Wirkstoff in einer Konzentration, die unterhalb des Schwellwertes liegt, bei dem eine betäubende Wirkung auf die Haut eintritt, und einer flüssigen oder pastösen Trägersubstanz.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lokalanästhetikum in einer Menge von 10-50%, vorzugsweise 10-20%^{der} für Lokalanästhesierende Wirkung notwendigen enthalten ist.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Procain, Lidocain oder deren Salze eingesetzt sind.
4. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Procain in einer Menge von 0,5Gew.% eingesetzt ist.

...2

609812/0955

- 1 - - 11 -

5. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Lidocain in einer Menge von 0,25 Gew.% eingesetzt ist.
6. Verfahren zur Herstellung des Mittels nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Lokalanästhetikum mit einer flüssigen und/oder pastösen Trägersubstanz in einem solchen Verhältnis mischt, daß keine die Haut betäubende Wirkung eintritt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von 10-50 Gew.%, vorzugsweise 10-20 Gew.% der für Lokalanästhetika üblichen Konzentration zusetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Procain, Lidocain oder deren Salze zumischt.